

**UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON TYROSIN
UND GLUCOSE AUF DAS REPRODUKTIONSGESCHEHEN
DER RATTE**

GABRIELE MÜNZ

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse

UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKUNG VON TYROSIN UND GLUCOSE
AUF DAS REPRODUKTIONSGESCHEHEN DER RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Gabriele Münz
aus
Neustadt/Aisch

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. M. Rüsse

Korreferent: Prof. Dr. A. Petter

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1
LITERATUR	3
Das Reproduktionsgeschehen bei der Ratte	3
Neurotransmitter als übergeordnete Regulatoren im Reproduktionsgeschehen	8
Die Beeinflussung katecholaminerger Neuro- transmitter durch die Vorstufe Tyrosin	14
Der Einfluß kohlenhydratreicher Ernährung auf die Neurotransmittersynthese	22
MATERIAL UND METHODEN	26
ERGEBNISSE	31
Gewichtsentwicklung	31
Fortpflanzungsgeschehen	34
1) Vaginalöffnung und erster Östrus	34
2) Konzeption	37
3) Geburt und Anzahl der Früchte	39
4) Glucoseaufnahme in Beziehung zum Zyklus- geschehen	40

	Seite
DISKUSSION	46
ZUSAMMENFASSUNG	51
SUMMARY	52
LITERATURVERZEICHNIS	53
LEBENS LAUF	

EINLEITUNG

Die aromatische Aminosäure Tyrosin geht in drei verschiedene Stoffwechselwege ein:

- 1) Proteinsynthese
- 2) Katecholaminsynthese
- 3) Schilddrüsenhormone

In der neueren Literatur wird diskutiert, daß die Fortpflanzung über die Steuerung der Gonadotropin-Releasing-Hormon-Freisetzung durch katecholaminerge Neurone im Hypothalamus reguliert wird. Die vorliegende Arbeit untersucht, ob durch ein erhöhtes Angebot der Katecholaminvorstufe Tyrosin in der Nahrung das Fruchtbarkeitsgeschehen bei der Ratte beeinflußt werden kann.

Der Untersuchung liegt die folgende Hypothese zu Grunde:

Die Aminosäure Tyrosin kann, als Ausgangssubstanz für die Katecholamine Dopamin, Noradrenalin und Adrenalin, die Synthese und Freisetzung von Katecholaminen an α -adrenergen Neuronen steigern.

Noradrenerge Neurone sollen einen fördernden Einfluß auf die Freisetzung des Gonadotropin-Releasing-Hormon aus der Eminentia mediana im Hypothalamus haben. In dieser Arbeit sollte überprüft werden, inwieweit die Fütterung einer Katecholaminvorstufe, in diesem Fall Tyrosin, die Fruchtbarkeitslage bei der Ratte beeinflußt.

Eine weitere Fragestellung dieser Arbeit lautete, ob hohe Glucosegaben eine eventuelle Tyrosinwirkung auf das Fruchtbarkeitsgeschehen beeinflussen können. Kohlenhydratreiche Ernährung bewirkt durch die nachfolgende Insulinsekretion hohe Schwankungen der Aminosäurenspiegel im Serum. Insulin fördert die Aufnahme freier Aminosäuren in den Muskel. Dadurch verschiebt sich das Verhältnis von frei-verfügbaren zu eiweißgebundenen Aminosäuren, insbesondere von Tyrosin zu Tryptophan. Dies ist vor allem deshalb interessant, weil beide Aminosäuren Vorstufen von Neurotransmittern sind. Die Auswirkung dieser Differenz der Aminosäurenspiegel im Serum auf das Fruchtbarkeitsgeschehen bei der Ratte sollte in dieser Arbeit untersucht werden.

LITERATUR

Das Reproduktionsgeschehen bei der Ratte

Das Fortpflanzungsgeschehen bei der Ratte läßt sich anhand folgender Parameter bestimmen:

1) Pubertät

- beim weiblichen Tier Öffnung des Vaginallumens
- beim männlichen Tier Abstieg der Hoden ins Skrotum

2) Einsetzen des Zyklus beim weiblichen Tier

3) Konzeption und Gravidität

Das Einsetzen der Pubertät variiert etwas in den verschiedenen Rassen und ist durch verschiedene äußere Einwirkungen beeinflussbar.

So berichten beispielsweise SWANSON et al. (1983), daß sich Isolation fördernd auf das Einsetzen der Pubertät auswirkt, wohingegen bei weiblichen Ratten, die in Käfigen mit zehn Tieren gleichen Geschlechts untergebracht waren, die Öffnung der Vagina erst verzögert einsetzte.

Nach BENNET et al. (1970) erfolgt die Öffnung des Vaginallumens unter physiologischen Bedingungen in einem Alter von 28 - 49 Tagen und findet damit innerhalb eines Zeitraums von fünf Tagen vor oder

nach der ersten Ovulation statt.

Von diesem Zeitpunkt laufen regelmäßige Zyklen mit einer durchschnittlichen Dauer von vier bis fünf Tagen ab. Der Zyklusstand kann nun anhand der Veränderungen des Vaginalepithels erkannt werden.

Die sexuelle Reife wird beim weiblichen Tier in einem Alter von 50 - 72 Tagen, beim männlichen Tier schon in einem Alter von etwa 40 Tagen erreicht. Der Östrus beginnt in 75% der Fälle zwischen 16° und 22° und dauert ca. 14 Stunden (BENNET et al. 1970).

Die angebildeten Corpora Lutea sind hormonell nur aktiv, wenn während des Östrus eine Stimulation der Cervix statt gefunden hat. Als Folge einer mechanischen Stimulation kann bisweilen das Phänomen der Pseudogravidität beobachtet werden. In diesem Fall werden durch die Freisetzung von Prolaktin aus dem Hypophysenvorderlappen (HVL) die angebildeten Corpora Lutea befähigt, die Progesteronsekretion über einen Zeitraum von 12 - 14 Tagen aufrecht zu erhalten.

Hat eine Befruchtung stattgefunden, so übernimmt von diesem Zeitpunkt an die Plazenta die Progesteronsekretion. Ist keine Befruchtung erfolgt (Pseudogravidität), bilden sich die Corpora Lutea zurück und es setzt ein erneuter Östrus ein.

(BENNET et al. 1970)

Die Graviditätsdauer bei Laborratten beträgt 21 - 23 Tage bei einer durchschnittlichen Wurfgröße von 8 - 12 Früchten. Die Welpen werden bis zu einem Alter von 21 Tagen und einem Gewicht von 40 - 50g gesäugt.

Die neuroendokrine Steuerung der Fortpflanzungsfunktion erfolgt über das Zentralnervensystem. Dabei sind der mediobasale Hypothalamus und die Hypophyse die dominierende Funktionseinheit. Das Hypophysen- Portalgefäßsystem ist die humorale Verbindung zwischen Hypothalamus und Hypophyse. Die funktionelle Beziehung wird durch die Produktion von bestimmten Releasing-Hormonen im Hypothalamus, die ihrerseits für die Synthese und Freisetzung von Gonadotropinen (LH; FSH) aus dem HVL sorgen, hergestellt.

Die Sekretion von Gonadotropinen aus der Hypophyse unterliegt vielfältigen Kontroll- und Steuerungsmechanismen. Nach Gonadektomie erfolgt eine Stimulation der LH-Sekretion, während im Gegensatz dazu hohe Östrogenspiegel im Serum einen negativen Feedback ausüben können.

(FERNSTROM et al. 1977)

Das neuroendokrine System wird nach FERNSTROM et al. (1977) vor allem durch drei verschiedene Zelltypen repräsentiert:

- 1) Periphere und zentrale Neurone als übergeordnete Steuerungseinheiten
- 2) Neuroendokrine Vermittlerzellen im Hypothalamus, die auf neurogene Stimuli mit der Sekretion von Releasing-Hormonen in das hypophysäre Portalgefäßsystem reagieren
- 3) Drüsenzellen, die Hormone oder andere zellspezifische Produkte (z.B. Milch) als Antwort auf übergeordnete, hormonelle Signale produzieren

WALKER (1984) bezeichnet den präovulatorischen LH - Anstieg als den Dreh- und Angelpunkt des Reproduktionsgeschehen.

Die LH-Ausschüttung erfolgt bei allen Säugetieren pulsatil, dem liegt die diskontinuierliche Abgabe von GnRH ins portale Gefäßsystem zu Grunde. Damit ist die Höhe des LH-Spiegels von der Frequenz und Amplitude der GnRH-Pulsation abhängig (NOWAK und SWERDLOFF (1985).

Der die Ovulation auslösende LH-Anstieg wird am Tag des Proöstrus zwischen 14°° und 16°° vermutet. Dieses

Zeitintervall wird als sogenannter "kritischer Zeitraum" bezeichnet (MEYERSON und SAWYER 1968).

Bereits einen Tag vor dem Proöstrus beginnt die Östrogenkonzentration im Serum kontinuierlich anzusteigen und erreicht ihr Maximum am Mittag des Tages, an dem der Proöstrus abläuft. Dieser Östrogenanstieg ist das auslösende Moment für die LH-Freisetzung während des sog. kritischen Zeitraums und führt überdies zur Verhornung des Vaginalepithels im Östrus (TERASAWA et al. 1975).

Die Kontrolle der Östrogenproduzierenden Ovarfollikel erfolgt wiederum über die Gonadotropinsekretion aus dem Hypothalamus. CHAPPEL et al. stellen eine signifikante Erhöhung der Serumspiegel von LH und FSH am Spätnachmittag des Proöstrus fest, vergleichsweise zu den am Morgen gemessenen Werten. In der Hypophyse werden die niedrigsten FSH - Werte am Morgen des Proöstrus gemessen, während die LH-Konzentration zu dieser Zeit noch ansteigt (CHAPPEL et al. 1983).

Die übergeordnete Steuerung dieses hormonellen Regelkreises erfolgt über das Zentralnervensystem.

Neurotransmitter als übergeordnete Regulatoren im Reproduktionsgeschehen

1982 postulierten BARRACLOUGH und WISE eine α -adrenerge Verbindung, die an der pulsatilen Freisetzung von LH beteiligt sei. Sie konnten durch Medikamente, die die Katecholaminsynthese hemmen oder α -adrenerge Rezeptoren blockieren, den spontanen LH-Anstieg bei Proöstrusratten verhindern.

Monoaminerge Neurotransmitter im Gehirn sind maßgeblich an der übergeordneten Steuerung aller sechs Hormone des HVL beteiligt. Die Freisetzung aus dem HVL wird weitestgehend durch die Abgabe der spezifischen Releasing - Hormone ins hypothalamisch-hypophysäre Portalgefäßsystem gesteuert. Für die Freisetzung der Gonadotropine LH und FSH ist nach WEINER und GANONG (1978) nur ein gemeinsamer Releasing-Faktor verantwortlich, das Dekapeptid GnRH.

Die GnRH produzierenden Zellen sind morphologisch Neurone mit Zellkörpern im vorderen Hypothalamus, der Area präoptica und der Area arcuata, deren Axone in der Eminentia mediana des Hypothalamus zusammenlaufen.
(WEINER und GANONG 1978)

Abbildung I zeigt das Modell einer derartigen GnRH produzierenden Nervenzelle.

Abbildung I

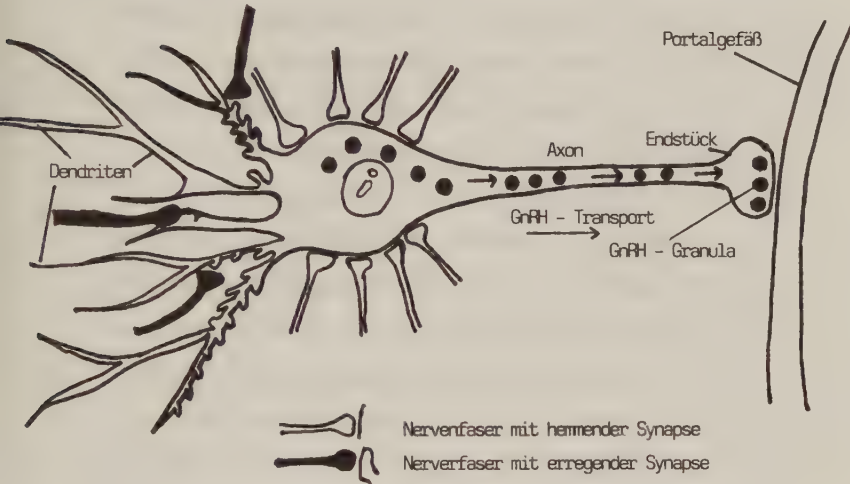


Abb. I

GnRH produzierende Nervenfaser modifiziert nach Iversen (1985)

Als Neurotransmitter an den erregenden Synapsen wird Noradrenalin vermutet. WALKER (1984) folgert aus der Parallelität von Noradrenalinumsatz in der Area prä-optica und dem Serum-LH-Spiegel, daß Noradrenalin die GnRH sezernierenden Neurone in diesem Gebiet stimuliert. Als Hinweis wertet er den erhöhten Noradrenalinumsatz im Gehirn am Nachmittag des Proöstrus im Vergleich zur

NoradrenalinKonzentration im Diöstrus. Trotz dieser engen Verknüpfung von Noradrenalinaktivität im Hypothalamus und phasischer LH-Sekretion hält WALKER (1984) es nicht für zwingend, daß Noradrenalin den hormonellen, circadianen Rhythmus maßgeblich beeinflusst. Stattdessen äußert er die Vermutung, daß die noradrenergen Neurone nur einen Teil des neurogenen Stimulus für den LH-Anstieg ausmachen. Eine weitere bedeutende Rolle im Steuerungsgeschehen spielen die Steroide. BARRACLOUGH et al. (1982) halten die ovarielle Östrogenproduktion nicht nur für den "Zeitgeber" der gesteigerten GnRH-Synthese am Morgen des Proöstrus, sondern vermuten auch, daß der Östrogenanstieg auch für die anwachsende Freisetzung von Noradrenalin am Nachmittag des Proöstrus verantwortlich ist. Diese Annahme beruht zum Teil auf der Beobachtung, daß durch Östrogenbehandlung von ovariectomierten Ratten der Noradrenalinumsatz im Hypothalamus und die Gonadotropinkonzentration im Serum ansteigt. Schon 1972 vermuteten KALRA et al. eine α -adrenerge Komponente beim positiven Feedback - Mechanismus von Progesteron auf die Gonadotropinsekretion. Sie konnten anhand von antiadrenergen Rezeptorenblockern (Phenoxybenzamin und Haloperidol) den

stimulierenden Effekt von Progesteron auf den Serum-gonadotropinspiegel bei ovariektomierten, mit Östrogen vorbehandelten Ratten blockieren.

HUANG et al. (1976) konnten bei alten azyklischen Ratten mit Progesteron oder ACTH erneut regelmäßige Zyklen provozieren. Sie rechneten dieses Ergebnis vor allem einer erhöhten, katecholaminergen Aktivität im Hypothalamus und damit einer Stimulation der GnRH - Synthese zu.

Über den Einfluß von Dopamin und Adrenalin auf die Gonadotropinsekretion finden sich in der Literatur widersprüchliche Angaben, es werden sowohl hemmende wie auch stimulierende Effekte beschrieben.

TERASAWA et al. (1975) schreiben Dopamin zwei wichtige Funktionen zu:

- 1) Dopamin scheint vor allem in frühen Zyklusstadien eine wichtige Rolle zu spielen und ist möglicherweise für die ansteigende Östrogensekretion mit verantwortlich.
- 2) Dopamin scheint mit dem Prolaktin-Inhibiting-Faktor (PIF) identisch zu sein.

WEINER und GANONG (1978) vermuten, die an der LH-Sekretion beteiligten Dopaminrezeptoren innerhalb der Blut - Hirn - Schranke. Sie stützen diese Vermutung auf die Tatsache, daß intraventrikuläre Dopamininjektionen

den LH-Spiegel am Morgen des Proöstrus anheben, während intravenöse Gaben ohne Einfluß bleiben. Über die zyklusabhängigen Veränderungen der Katecholaminsatzraten berichten BARRACLOUGH et al. (1982), daß der Noradrenalinumsatz in der Eminentia mediana im Proöstrus hoch und an den anderen Zyklostagen niedrig ist. Die Dopaminsatzraten verhalten sich jedoch genau umgekehrt. Der zeitlich Zusammenhang zwischen gesteigertem Katecholaminsatz in der Eminentia mediana und dem Anstieg der Serumgonadotropine interpretieren BARRACLOUGH et al. (1982) als eine direkte Wirkung von Noradrenalin auf die terminalen Axone der Eminentia mediana und einer daraus resultierenden gesteigerten Freisetzung von GnRH. Dopamin wie auch der Indolamin Neurotransmitter Serotonin sind nach WALKER (1984) in der Lage die pulsatile LH-Sekretion zu hemmen. Der Autor vermutet, daß serotoninerge Neurone des mediobasalen Hypothalamus über dopaminerge Nervenendigungen bereits die tonische LH-Sekretion hemmen. Dies würde einer indirekten Hemmung des LH-Anstiegs mittels serotoninerger Neuronen entsprechen. Serotoninerge Nervenendigungen werden im Diencephalon vor allem an zwei bestimmten Orten gefunden, zum einen in der Area suprachiasmatica des Nucleus supraopticus

und zum anderen in der Epiphyse. Aus den verschiedenen Lokalisationen läßt sich auch die unterschiedliche Wirkungsweise ableiten.

Im Nucleus supraopticus scheint Serotonin für den LH-Anstieg notwendig zu sein, während die Wirkungsweise in der Epiphyse vor allem für den Ablauf des circadianen Rhythmus von Bedeutung ist. Während des sogenannten "kritischen Zeitraums" sinkt die Serotoninkonzentration im Hypothalamus ab. WALKER (1984) wertete diesen Konzentrationsabfall als neurogenen Stimulus für den präovulatorischen LH-Anstieg. Diese Vermutung scheint durch die Tatsache unterstützt zu werden, daß in alten azyklischen Ratten der Serotingehalt im Hypothalamus ansteigt, während der Noradrenalinhalt sinkt. Nach WALKER (1984) beruht das Erlöschen der Fortpflanzungsfunktion im höheren Alter sowohl auf der Verzerrung der noradrenergen Stimulation und Innervation von GnRH produzierenden Neuronen, wie auch auf der verstärkten serotoninerger Neurotransmission.

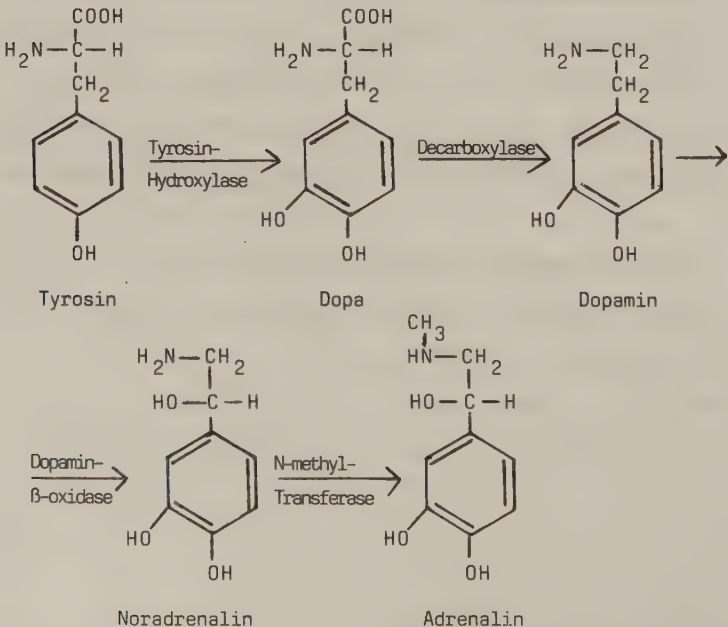
Serotonin scheint darüber hinaus für die Freisetzung des Prolaktin-Releasing-Faktors aus dem Hypothalamus verantwortlich zu sein.

Nach neueren Erkenntnissen (KALRA, 1985) wird auch Adrenalin wieder eine wesentliche Bedeutung bei der LH-Freisetzung beigemessen. KALRA (1985) konnte durch eine intraventrikuläre Injektion von Adrenalin bei Proöstrusratten einen zweifachen Anstieg des LH-Plasmaspiegels erzielen. Die gleichartige Applikation von Noradrenalin bzw. Dopamin blieb ohne nennenswerten Einfluß.

Die Beeinflussung katecholaminerger Neurotransmitter durch die Vorstufe Tyrosin

Die Katecholamine Adrenalin, Noradrenalin und Dopamin werden aus der Aminosäure Tyrosin synthetisiert.

Abbildung II (modifiziert nach Karlson 1980)



Das geschwindigkeitsbestimmende Enzym ist die Tyrosinhydroxylase. Die Ergebnisse von NAGATSU (1964) *in vitro* und LOVENBERG (1974) *in vivo* sprechen für das Vorhandensein einer Produkthemmung des Enzyms. Beide Autoren stellten nach der Verabreichung eines Monoaminoxidasehemmers eine Reduktion der Katecholaminbiosynthese bei erhöhter Katecholaminkonzentration fest.

WURTMAN (1982) fordert u.a. als Voraussetzung für die Einflußnahme von Vorstufen auf die Katecholaminsynthese, daß das Schlüsselenzym nicht gesättigt sein darf. Nach CARLSSON und LINDQUIST (1978) ist die Tyrosinhydroxylase im Rattengehirn unter physiologischen Bedingungen zu ungefähr 75% gesättigt, während PARDRIDGE (1977) einen Wert von 35 % Sättigung angibt.

Tyrosin gehört in die Gruppe der semiessentiellen Aminosäuren; das heißt die körpereigene Synthese aus der essentiellen Aminosäure Phenylalanin reicht nicht, um den Bedarf völlig zu decken.

FERNSTROM et al. (1977) geben die Quellen für die Tyrosinaufnahme ins Gehirn wie folgt an:

- Tyrosin aus der Nahrung
- Hydroxylierung von Phenylalanin in der Leber
- Tyrosin aus peripheren Reservoirs

Nach PARDRIDGE (1977) besteht für alle langen neutralen Aminosäuren (LNAA), wie Phenylalanin, Tyrosin, Threonin, Tryptophan, Leucin, Isoleucin, Valin, Methionin, ein gemeinsamer Transportmechanismus durch die Blut - Hirn - Schranke. Dieses Carriersystem scheint weder Energie zu erfordern, noch einen Konzentrationsgradienten aufrecht zu erhalten, es erleichtert vielmehr die Diffusion der Substrate in beide Richtungen.

Die Aufnahme von Tyrosin ins Gehirn ist somit in erster Linie vom Konkurrieren um das Transportsystem abhängig, wobei es nach PARDRIDGE (1977) ausschlaggebend ist, in welchem Verhältnis Tyrosin zur Summe der übrigen LNAA im Plasma vorliegt.

Daraus leitet sich die Schlußfolgerung ab, daß sich durch die Erhöhung einer Aminosäure bzw. durch die Erniedrigung der konkurrierenden Aminosäuren die Aufnahme einer bestimmten Aminosäure ins Gehirn beeinflussen läßt.

CARLSSON und LINDQVIST (1978) konnten durch die intraperitoneale Gabe von 1000 mg/kg Tyrosin an Ratten die Tyrosinkonzentration in allen Hirnregionen deutlich steigern. Alle anderen LNAA verursachten einen dosisabhängigen Abfall des Tyrosin- und Dopaspiegels in allen Hirnregionen. ABLETT et al. (1984) verabreichten Ratten 200 mg/kg Tyrosin intraperitoneal und stellten ebenfalls fest, daß die Tyrosinkonzentration im Gehirn stark ansteigt und die höchsten Werte zwischen 15 - 60 min. postinjektionem erreicht. Bei der zusätzlichen Injektion einer äquimolaren Menge von Isoleucin, Leucin und Valin, lag das Plateau in der selben Zeitspanne, jedoch war die Tyrosinaufnahme ins Gehirn um 52% reduziert.

GLAESER et al. (1979) verabreichten erwachsenen Menschen eine orale Dosis von 100 mg/kg bzw. 150 mg/kg Tyrosin und stellten nach zwei Stunden einen maximalen, dosisbezogenen Tyrosinanstieg im Plasma fest, der den Normwert um mehr als das Doppelte übertraf.

AGHARANYA et al. (1981) maßen im Urin der Versuchspersonen bei ähnlicher Versuchskonstellation einen Tyrosinanstieg um das 2 - 4 fache und einen Anstieg der Katecholaminkonzentration im Urin um 25% - 30%. Bei Patienten nach beidseitiger Adrenalektomie wurde der Adrenalin-

anstieg im Urin verhindert, während Dopamin und Noradrenalin unvermindert anstiegen. Die Autoren schlossen daraus, daß das Nebennierenmark relativ unbedeutend für die durch Tyrosin vermittelte Noradrenalin- bzw. Dopaminausscheidung sei, aber eine wesentliche Rolle für die Adrenalinausscheidung spielt.

ALONSO et al. (1980) verabreichten Ratten 400 mg/kg Tyrosin intraperitoneal über einen Zeitraum von sechs Tagen und stellten einen signifikanten Anstieg der Adrenalin- und Noradrenalinausscheidung im Urin fest, die sich nach Kälteexposition sogar noch erhöhte. Bei Tieren die zusätzlich mit einem Decarboxylasehemmer (Carbidopa) behandelt wurden, war die Noradrenalin-ausscheidung bei Raumtemperatur wie auch nach Kälte-einwirkung stark reduziert, während die Ausscheidung von sonst kaum meßbaren Dopakonzentrationen stark anstieg und sich durch nochmalige Tyrosinverabreichung auch noch steigern ließ. Die Autoren äußern auf Grund dieser Ergebnisse, daß die Synthese von Katecholaminen im Nebennierenmark wie auch in den sympathischen Neuronen des Zentralnervensystems durch die Vorstufe Tyrosin kontrolliert wird.

Da die Vorstufen selbst nicht mit den postsynaptischen Rezeptoren reagieren können, müssen sie zunächst im präsynaptischen Neuron umgewandelt werden. Der Grad der Umwandlung ist von Neuron zu Neuron verschieden und scheint von der Feuerungsfrequenz abhängig zu sein. Nach WURTMAN et al. (1981) wird die Vorstufenabhängigkeit eines Neurons, durch Bedingungen, die die Depolarisationsfrequenz des Neurons beschleunigen, verstärkt.

Dies scheinen die Ergebnisse von GIBSON und WURTMAN (1978) zu bestätigen. Ein signifikanter, intracerebraler Konzentrationsanstieg des Noradrenalinmetaboliten MOPEG-SO₄ (3-methoxy-4-hydroxyphenylethylenglycolsulfat) nach intraperitonealer Tyrosinverabreichung erfolgte erst nach einer Aktivierung der Neurone durch Probenicid bzw. nachdem die Tiere einem Kältestress ausgesetzt waren.

SVED et al. (1979) konnten mittels der intraperitonealen Verabreichung von Tyrosin eine dosisabhängige Blutdrucksenkung bei Ratten mit spontan erhöhtem Blutdruck bewirken. Die Autoren gingen hierbei von der Hypothese aus, daß der Blutdrucksenkung eine Stimulation zentraler α - Rezeptoren zu Grunde liegt. Sie konnten die blutdrucksenkende Wirkung von Tyrosin

durch die zusätzliche Gabe von Leucin oder Isoleucin deutlich abschwächen und bewerteten dies, als einen Verdrängungseffekt beim Transport durch die Blut - Hirn - Schranke.

Bei bestimmten Depressionserkrankungen, die auf einem Mangel von Noradrenalin oder Dopamin beruhen, vermuten GELENBERG et al. (1983) eine erhöhte Feuerungsrate der entsprechenden Neurone, um diese Mangelsituation auszugleichen. Die Autoren konnten durch eine tägliche Dosis von 100mg/kg Tyrosin die Depressionszustände einer 30-jährigen Frau erheblich lindern, während nach Placebogabe die Beschwerden wiederkehrten.

MORRE und WURTMAN (1981) postulieren für die Tyrosinaufnahme in die freie Nervenendigung zwei verschiedene Aufnahmemechanismen:

- 1) System mit hoher Substrataffinität, das vermutlich ein Fließgleichgewicht zwischen Intra- und Extrazellulärraum aufrecht erhält und der Michaelis-Menten-Kinetik unterliegt.
- 2) System mit geringer Affinität, das vermutlich auf Diffusion beruht und unter normalen Bedingungen nicht gesättigt ist.

Nach Meinung der Verfasser ist der Carrier mit der hohen Affinität für die hauptsächliche Tyrosinaufnahme bis zu einer Konzentration von 50 μ Mol verantwortlich. Bei höheren Konzentrationen scheint die Aufnahme mittels Diffusion zu erfolgen.

Alle LNAA, die um den Carrier der Blut - Hirn - Schranke konkurrieren, tun dies auch bei der synaptosomalen Aufnahme, wobei diese Barriere von keiner großen Bedeutung mehr ist, da nach PARDRIDGE (1977) der limitierende Schritt im Aufnahmemechanismus der Blut - Hirn - Schranke liegt.

Über den Zusammenhang von Tyrosinverabreichung und Auswirkungen auf das Fortpflanzungsgeschehen liegen nur wenige Untersuchungen vor.

1979 stellten SVED et al. bei mit Reserpin vorbehandelten Ratten fest, daß sie auf Tyrosingaben mit einer signifikanten Senkung der Prolaktinkonzentration im Serum reagierten. Die Autoren werteten dies als eine Beschleunigung der Dopaminsynthese und -freisetzung. SCHEUERMANN (1984) konnte bei einer Tyrosinverabreichung über das Trinkwasser an Ratten, ein früheres Einsetzen der Pubertät wie auch höhere Wurfzahlen feststellen. WETZEL (1985) gelang es durch die Verabreichung von 40g Tyrosin per os an azyklische Kühe das Anlaufen eines neuen Zyklus zu provozieren.

Der Einfluß kohlenhydratreicher Ernährung auf die
Neurotransmittersynthese

ANDERSON und JOHNSTON (1983) bezeichnen die diätetischen Schwankungen in der Bereitstellung bestimmter Nährstoffe als Faktoren, die an der Regulation von Gehirnfunktionen beteiligt sind. Die Autoren erhalten es für erwiesen, daß das Gehirn auf die Zusammensetzung der Nahrung sehr empfindlich reagieren kann.

Nach FERNSTROM et al. (1979) gibt es zwei Möglichkeiten einer Beeinflussung der Aminosäurenblutspiegel durch die Zusammensetzung der Nahrung:

- direkter Einfluß, durch den erhöhten Anteil einer bestimmten Aminosäure
- indirekter Einfluß über Insulinstimulation durch einen erhöhten Kohlenhydratanteil

Tryptophan, die Vorstufe des Neurotransmitters Serotonin, ist weitestgehend insulinunempfindlich, da es im Blut überwiegend an Albumin gebunden transportiert wird. Der Blutspiegel der übrigen LNAA wie auch der freien Fettsäuren werden nach Insulinsekretion signifikant gesenkt (WURTMAN et al. 1981).

MADRAS et al. (1973) verabreichten Versuchsratten 2g Glucose per Magensonde. Die Behandlung verursachte einen starken Anstieg der Gesamttryptophankonzentration, der sich vor allem zu Gunsten der an Protein gebundenen Fraktion auswirkte. Trotz des starken Konzentrationsabfalls des freien Tryptophan stellten die Autoren einen stark erhöhten Tryptophangehalt im Gehirn fest. Offensichtlich bestimmt die Gesamtkonzentration, also freies wie gebundenes Tryptophan, die Verfügbarkeit für das Gehirn.

Nach WURTMAN et al. (1981) besitzt Tryptophan vermutlich eine stärkere Affinität zum Transportsystem der Blut - Hirn - Schranke als zu Albumin. Die Autoren konstatieren ferner, daß die Wahrscheinlichkeit mit der an Albumin gebundenes Tryptophan in den Gehirnkapillaren dissoziiert und in das Gehirn aufgenommen wird, nur um 22% niedriger liegt als bei freiem Tryptophan.

Die Verabreichung von Insulin bzw. kohlenhydratreicher Nahrung an fastende Ratten bewirkt eine Anhebung des Plasmatryptophankoeffizienten ($\frac{\text{Tryp}}{\sum \text{LNAA}}$) und eine Beschleunigung der Serotonin synthese im Gehirn.

(WURTMAN et al. 1974)

Eine Regulation der Tryptophanaufnahme kann nach GROWDON (1979) von drei verschiedenen Faktoren beeinflusst werden:

- Plasmatryptophanspiegel
- Ernährungsstatus des Individuum
- Plasmakonzentrationen der übrigen LNAA

SPRING et al. (1983) befragten Testpersonen nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten über ihre Stimmung und Leistungsvermögen. Die bei allen Testpersonen auftretende Müdigkeit werteten sie als Resultat der verstärkten Serotoninsynthese. Bei älteren Testpersonen stellten sie eine größere Sensibilität gegenüber Einflüssen aus der Nahrung fest. Die Klage der älteren Versuchsteilnehmer über vermindertes Leistungsvermögen und Stimmungseinbußen ist nach Meinung der Verfasser auf die verstärkte Aktivität einzelner, serotoninerger Neurone zurückzuführen, da bereits ausgefallene Neurone ersetzt werden müssen.

Die Ergebnisse von WURTMAN und WURTMAN (1983) weisen darauf hin, daß der Neurotransmitter Serotonin auch eine regulative Funktion bei der Kohlenhydrataufnahme hat. So konnte nach medikamenteller Aktivierung serotoninerger Neurone bei Ratten festgestellt werden,

daß die Tiere eine Diät aus 75% Kohlenhydraten nur sehr bedingt aufnahmen, während bei einer Diät aus 25% Kohlenhydraten keine Einschränkung der Futteraufnahme auftrat.

Über die hemmenden Einflüsse serotoninerger Neurone auf das Reproduktionsgeschehen wurde bereits in den vorderen Abschnitten dieser Arbeit berichtet.

In der hier vorliegenden Untersuchung sollte überprüft werden, inwieweit durch eine kohlenhydratreiche Diät eine eventuelle Tyrosinwirkung beeinträchtigt werden könnte.

MATERIAL UND METHODEN

Die Untersuchung wurde mit 25 männlichen und 25 weiblichen weißen Ratten der Rasse Sprague Dawley durchgeführt. Zu Versuchsbeginn betrug das Alter der Tiere 23 Tage.

Die Ratten wurden paarweise in Käfigen mit einer Grundfläche von 40 x 26 cm gehalten, die jeweils im Abstand von vier Tagen mit frischer Einstreu (Sägemehl) versehen wurden.

Die Raumtemperatur betrug 18°C bis 22°C, die relative Luftfeuchtigkeit 55% - 60%.

Die Tiere wurden bei Kunstlicht gehalten, wobei die Helligkeitsperiode von 6⁰⁰ bis 18⁰⁰ Uhr andauerte.

Die Tiere der Kontrollgruppe wurden mit einem standardisierten, pelletierten Rattenfutter (Altromin 1314) gefüttert.

Von der selben Firma (Altromin) wurde speziell für diesen Versuch ein Futter mit einem Tyrosingehalt von 15 g/kg hergestellt.

Nach Angaben des Herstellers (Altromin) enthält das angebotene Futter folgende Aminosäuregehalte in g/kg:

Tabelle 1

Aminosäuren	Standardfutter	Diätfutter
Lysin	12	12
Methionin	4	4
Cystin	3	3
Phenylalanin	10	10
TYROSIN	7	15
Arginin	14	14
Histidin	5	5
Tryptophan	2	2
Threonin	8	8
Isoleucin	10	10
Valin	11	11
Leucin	18	18

Tabelle 1:

Vergleich der Aminosäuregehalte von Standardfutter und Diätfutter in g/kg.

Sämtliche Futter lagen pelletiert vor. Allen Tieren wurden die Pellets in definierter Menge und im Überschuß vorgelegt.

Die Futteraufnahme wurde im zweitägigen Rhythmus, durch Zurückwiegen der Futterreste und Gewichtskontrolle der Ratten überwacht. Anhand dieser Werte konnte der Tyrosinverbrauch eines jeden Rattenpaares pro kg Körpergewicht und Tag ermittelt werden.

Die Trinkwasserverabreichung erfolgte mittels graduierter Glasgefäße, die eine direkte Ablesung des Flüssigkeitsverbrauchs erlaubten. Die Flüssigkeitsversorgung erfolgte ad libitum.

Für die Tyrosin-Glucose-Gruppe erfolgte die Flüssigkeitsverabreichung über eine 3%-ige Glucoselösung, die täglich frisch hergestellt wurde.

Die Ratten wurden in drei Gruppen eingeteilt; zwei Gruppen mit je zehn Paaren und eine Kontrollgruppe mit fünf Paaren.

Die Futter- und Wasseraufnahme der einzelnen Gruppen unterschied sich in folgenden Punkten:

Gruppe T (Tyrosin) erhielt die Tyrosin Diät und reines Wasser

Gruppe TG (Tyrosin - Glucose) erhielt die Tyrosin Diät und die 3%-ige Glucoselösung

Gruppe K (Kontrolle) erhielt handelsübliches Rattenfutter und reines Wasser

Das Fruchtbarkeitsgeschehen wurde durch folgende Methoden festgehalten:

- Der Öffnungszeitpunkt des Vaginallumens wurde anhand der Durchgängigkeit für handelsübliche Wattestäbchen bestimmt.
- Das Zyklusgeschehen wurde durch täglich vorgenommene Vaginalabstriche kontrolliert. Die Beurteilung des Zyklusstandes erfolgte durch mikroskopische Auswertung der epithelialen Zellen und der Leukozyten im luftgetrockneten, ungefärbten Ausstrich. (BENNET et al., 1970)

- Der Decktermin wurde im allgemeinen durch das Vorhandensein von Spermien im Ausstrich identifiziert. Da Spermien nicht über einen Zeitraum von 24 Stunden in der Vagina nachzuweisen sind, wurde ein Deckakt angenommen, wenn vier bis sechs Tage nach einem Östrus, kein erneuter Östrus festgestellt werden konnte.

Die Unterscheidung zwischen Gravidität und Pseudogravidität wurde nach maximal 14 Tagen getroffen, da spätestens dann die nicht trächtigen Ratten wieder in Östrus kamen. (BENNET et al., 1970)

- Zwei Tage vor dem erwarteten Geburtstermin wurde das Männchen aus dem Käfig entfernt, um ein Auffressen der Welpen zu verhindern. Am Tag der Geburt wurden die Jungen gezählt. Lebende und tote Welpen wurden einzeln erfasst.

Das Mutterverhalten wurde überwacht, um etwaige Abweichungen feststellen zu können.

ERGEBNISSE

I) Gewichtsentwicklung

In allen Gruppen zeigen die männlichen Tiere stärkere Zunahmen als die weiblichen Tiere.

Tabelle 2a

$\varnothing$	n	KGW in g am 35. Tag	KGW in g am 45. Tag	$\varnothing$ der Zu- nahmen in g
Gruppe T	10	91,1 $\pm$ 14,7	138,5 $\pm$ 11,8	48,4
Gruppe TG	10	97,3 $\pm$ 16,7	144,3 $\pm$ 17,0	14,0
Gruppe K	5	102,0 $\pm$ 8,1	147,6 $\pm$ 12,0	45,6

Tabelle 2b

σ^7	n	KGW in g am 35. Tag	KGW in g am 45. Tag	$\varnothing$ der Zu- nahmen in g
Gruppe T	10	109,2 $\pm$ 15,1	177,6 $\pm$ 15,2	68,4
Gruppe TG	10	112,8 $\pm$ 15,2	177,7 $\pm$ 23,4	64,9
Gruppe K	5	83,0 $\pm$ 14,3	142,0 $\pm$ 21,7	59,0

Tabelle 2a und Tabelle 2b:

Entwicklung des durchschnittlichen Körpergewichts (KGW) der männlichen und weiblichen Tiere in g $\pm$ der einfachen Standardabweichung.

n bezeichnet die Anzahl der Tiere pro Gruppe.

Aus Abbildung III wird ersichtlich, daß die männlichen Tiere der Gruppe K wesentlich langsamer zunehmen, als die männlichen Tiere der Gruppen T und TG, deren Entwicklung fast parallel verläuft.

Bei den weiblichen Tieren können die Tiere der Gruppe K ihren anfangs vorhandenen Gewichtsvorsprung nicht halten und fallen durch geringere Zunahmen im ersten Versuchsdrittel zurück.

Ein Weibchen der Kontrollgruppe zeigte eine Wachstumsstagnation bei 235g. Dieses Gewicht hatte es mit einem Alter von 100 Tagen erreicht. Dieses Tier wurde bis zum Abschluß des Versuchs, nach 110 Tagen, nicht trächtig.

Gewicht in g

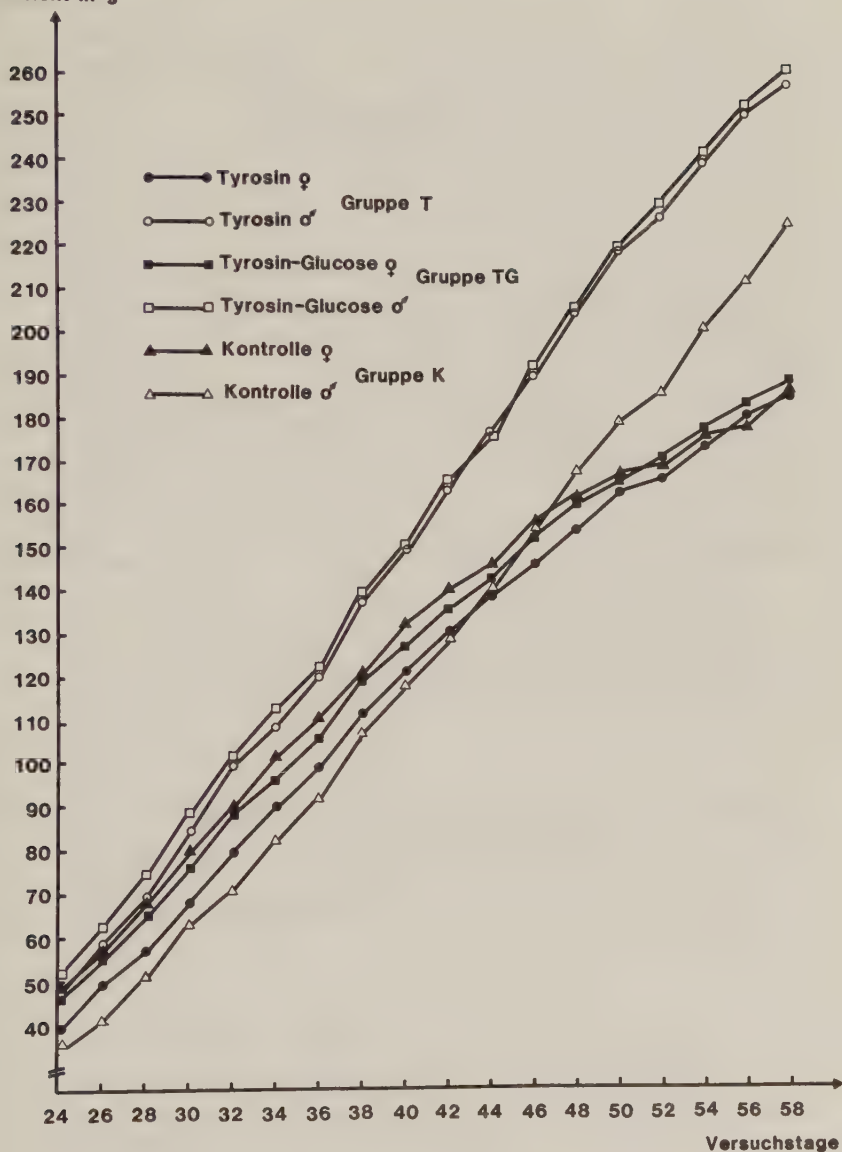


Abbildung III:

Graphische Darstellung der durchschnittlichen Gewichtsentwicklung

II) Fortpflanzungsgeschehen

1) Öffnung der Vagina und erster Östrus

Die Öffnung des Vaginallumens erfolgt bei allen Tieren zwischen dem 29. und 43. Lebensstag.

Tabelle 3

	Alter in Lebenstagen		Gewicht (g)		n
		min/max		min/max	
T	34,9 $\pm$ 3,3	30 - 42	90,0 $\pm$ 19,0	70 - 130,5	10
TG	35,4 $\pm$ 3,9	31 - 43	99,1 $\pm$ 15,7	68 - 125,5	10
K	31,6 $\pm$ 2,7	29 - 36	84,0 $\pm$ 19,2	57 - 106,0	5

Tabelle 3:

Gewicht und Alter weiblicher Tiere bei Öffnung des Vaginallumens
Anggegeben sind jeweils die Mittelwerte $\pm$ der einfachen Standard-
abweichung.

Obwohl die Kontrolltiere als erste in die Pubertät
(vgl. Tab. 3) eintreten, läuft das Zyklusgeschehen,
wie in Tabellen vier und fünf ersichtlich erst sehr
spät an.

Tabelle 4

	Alter in Lebenstagen		Gewicht (g)		n
		min/max		min/max	
T	36,9 $\pm$ 3,0	33 - 43	100,5 $\pm$ 21,0	75,5 - 137	10
TG	37,4 $\pm$ 3,1	34 - 44	109,5 $\pm$ 16,7	73,0 - 134	10
K	38,2 $\pm$ 6,9	30 - 50	116,1 $\pm$ 39,6	73,0 - 190	5

Tabelle 4:

Gewicht und Alter weiblicher Tiere zum Zeitpunkt des ersten Östrus. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte $\pm$ der einfachen Standardabweichung.

Tabelle 5

	Zeitraum in Tagen		n
		min/max	
T	2,0 $\pm$ 1,5	1 - 5	10
TG	2,0 $\pm$ 2,0	0 - 7	10
K	6,6 $\pm$ 6,2	1 - 18	5

Tabelle 5:

Zeitraum in Tagen zwischen dem Eintreten der Pubertät und dem ersten Östrus.

Die Tiere der Tyrosin-Glucose-Gruppe sind zum Zeitpunkt der Vaginalöffnung (Vergleiche Tabelle 3) am schwersten und treten als letztes in die Pubertät ein (siehe auch Abb.IV). Dennoch liegt der erste Östrus noch vor dem der Kontrolltiere.

Abbildung IV

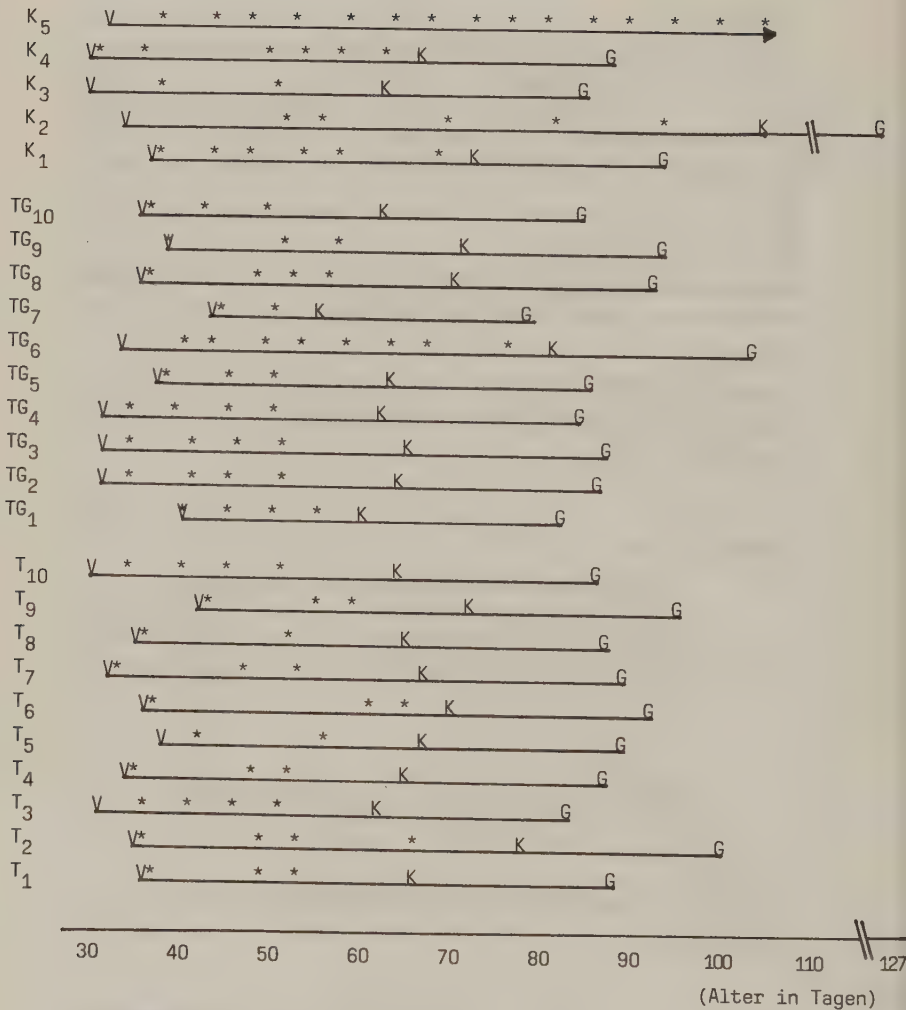


Abbildung IV:

Chronologischer Ablauf des individuellen Zyklusgeschehens innerhalb der einzelnen Gruppen.

V ≙ Vaginalöffnung K ≙ Konzeption G ≙ Geburt

* ≙ Östrus

2) Konzeption

Die mit Tyrosin und Glucose behandelten Tiere weisen zum Zeitpunkt der Konzeption ein durchschnittliches Gewicht von 201,3g bzw. 280,3g auf und sind somit leichter als die übrigen Kollektive. Die Ratten dieser Gruppe wurden im Alter von 65,3 Tagen früher gedeckt als die Tyrosin- oder die Kontrolltiere. Alle Tiere der Kontrollgruppe haben zum Zeitpunkt der Konzeption ein höheres Gewicht als die Versuchstiere und werden auch erst mit einem durchschnittlichem Alter von 76 Tagen gedeckt (vgl. Tab. 6).

Tabelle 6

	Alter in Lebenstagen		Gewicht (g)	Gewicht (g)	n
		min/max	♀ +	♂	
T	67,6 $\pm$ 4,4	62 - 78	209,3 $\pm$ 14,0	297,7 $\pm$ 16,2	10
TG	65,3 $\pm$ 6,8	55 - 81	201,9 $\pm$ 19,3	280,3 $\pm$ 25,7	10
K	76,0 $\pm$ 16,6	62 - 104	220,6 $\pm$ 42,9	291,1 $\pm$ 52,6	4

Tabelle 6:

Alter und Gewicht zum Zeitpunkt der Konzeption. Angegeben sind die Mittelwerte $\pm$ der einfachen Standardabweichung.

Der Zeitraum zwischen Vaginalöffnung und Konzeption ist in Gruppe TG am kürzesten. Die weiblichen Tiere dieser Gruppe zeigen auch die geringsten Gewichtszunahmen in dieser Zeit. Der Unterschied zu Gruppe T ist gering (vgl. Tab.7). In Gruppe K ist die Zeitspanne zwischen Beginn der Pubertät und der Konzeption um 14,4 Tage länger als in der Tyrosin-Glucose-Gruppe und um 11,6 Tage länger als in der Tyrosin-Gruppe (vgl. Tab. 7).

Tabelle 7

Q +	Zeitraum in Tagen		Gewichtszunahme (g)		n
		min/max		min/max	
T	32,7 $\pm$ 4,0	29 - 43	119,3 $\pm$ 20,1	91 - 165	10
TG	29,9 $\pm$ 9,1	12 - 48	102,8 $\pm$ 27,2	68 - 127	10
K	44,3 $\pm$ 15,5	33 - 71	137,6 $\pm$ 31,2	108 - 190	4

Tabelle 7:

Zeitraum und Gewichtszunahme zwischen Vaginalöffnung und Konzeption. Angegeben sind jeweils die Mittelwerte $\pm$ der einfachen Standardabweichung.

Bei neun Tieren der Gruppe T, fünf Tieren der Gruppe TG und bei einem Tier der Gruppe K wurden Spermien im Vaginalausstrich festgestellt. Alle Tiere konzipierten zum entsprechenden Zeitpunkt.

3) Geburt und Anzahl der Fröchte

Die Graviditätsdauer betrug durchschnittlich 22 Tage (min. 21 Tage; max. 23 Tage). Die WurfgröÖe unterscheidet sich in den zwei Versuchsgruppen nur wenig (vgl. Tabelle 8). In der Kontrollgruppe ist die WurfgröÖe um mehr als 50% geringer als in den Versuchskollektiven.

Tabelle 8

	WurfgröÖe		Lebendgeborene	n
		min/max		
T	10,8 $\pm$ 3,3	5 - 16	9,7 $\pm$ 3,0	10
TG	11,6 $\pm$ 3,8	5 - 16	10,3 $\pm$ 3,4	10
K	5,3 $\pm$ 2,3	3 - 8	5,0 $\pm$ 2,1	4

Tabelle 8:

Durchschnittliche WurfgröÖe und Anzahl der Lebendgeborenen

Der Prozentsatz der toten Welpen pro Wurf ist in allen drei Gruppen mit ca. 10% nahezu gleich. Eine Verhaltensabweichung während der Gravidität bzw. während der Säugeperiode wurde nicht festgestellt.

4) Glucoseaufnahme in Beziehung zum Zyklusgeschehen

Die Gruppe TG erhielt zusätzlich zur Tyrosindiät eine 3%-ige Glucoselösung als Trinkwasser ad libitum verabreicht.

Zu Versuchsbeginn betrug die durchschnittliche Glucoseaufnahme pro kg KGW und Tag 7,9g; die tägliche Tyrosinaufnahme in dieser Gruppe lag bei durchschnittlich 2,1g pro kg Körpergewicht (vgl. Abb. V).

Am 74. Lebenstag betrug die tägliche durchschnittliche Glucoseaufnahme noch 4,8g pro kg Körpergewicht, die durchschnittliche Tyrosinaufnahme lag noch bei 1,1g pro kg Körpergewicht und Tag (vgl. Abb. V).

In Abbildung VI wird das Verhältnis der Gruppen T, TG und K zueinander an bestimmten Terminen im Fruchtbarkeitsgeschehen dargestellt. Die Gruppe TG tritt als letzte Gruppe in die Pubertät ein, ist jedoch auch die Gruppe, in der die Tiere am frühesten konzipieren. Die Tiere dieser Gruppe konzipieren durchschnittlich um 2,3 Tage früher als die Tiere der Gruppe T, und um 10,7 Tage früher als die Tiere der Kontrollgruppe.

In Tabelle 9 wird die Glucoseaufnahme pro kg KGW mit der entsprechenden Abweichung zum Mittelwert ($\bar{x}$) in bestimmten Versuchsintervallen aufgeführt. Zusätzlich sind die Zeitpunkte der Vaginalöffnung und der Konzeption mit den entsprechenden Abweichungen zum Mittelwert dargestellt.

Abbildung V

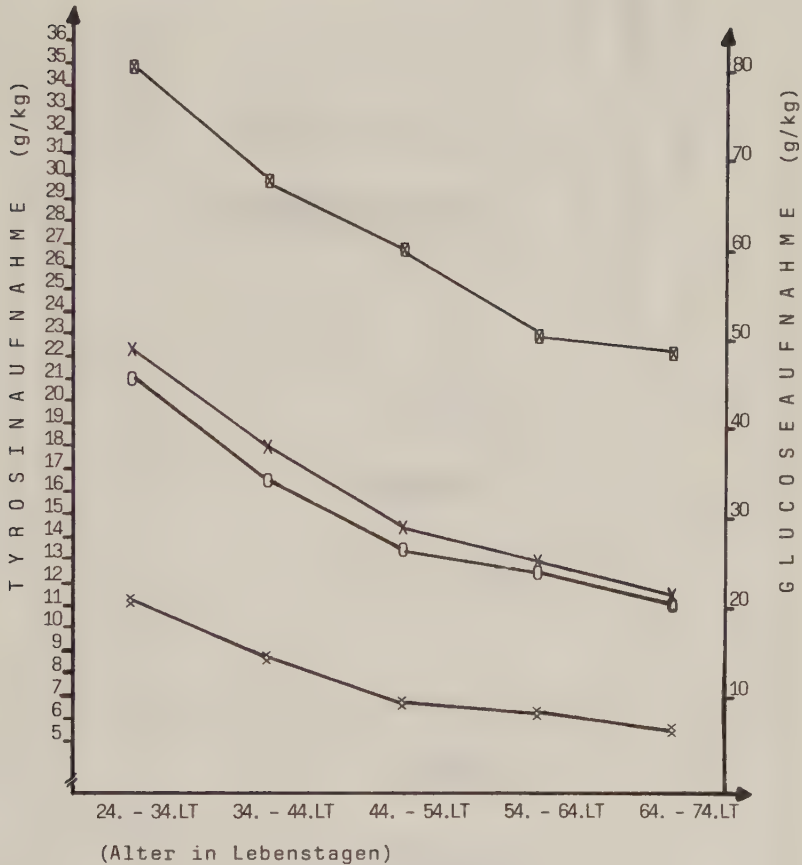


Abbildung V:

Darstellung der durchschnittlichen Tyrosinaufnahme über das Futter und der durchschnittlichen Glucoseaufnahme über das Trinkwasser in den einzelnen Gruppen.

- --- Glucoseverbrauch in der Gruppe TG pro kg KGW
- --- Tyrosinverbrauch in der Gruppe TG pro kg KGW
- × --- Tyrosinverbrauch in der Gruppe T pro kg KGW
- ※ --- Tyrosinverbrauch in der Gruppe K pro kg KGW

Abbildung VI:

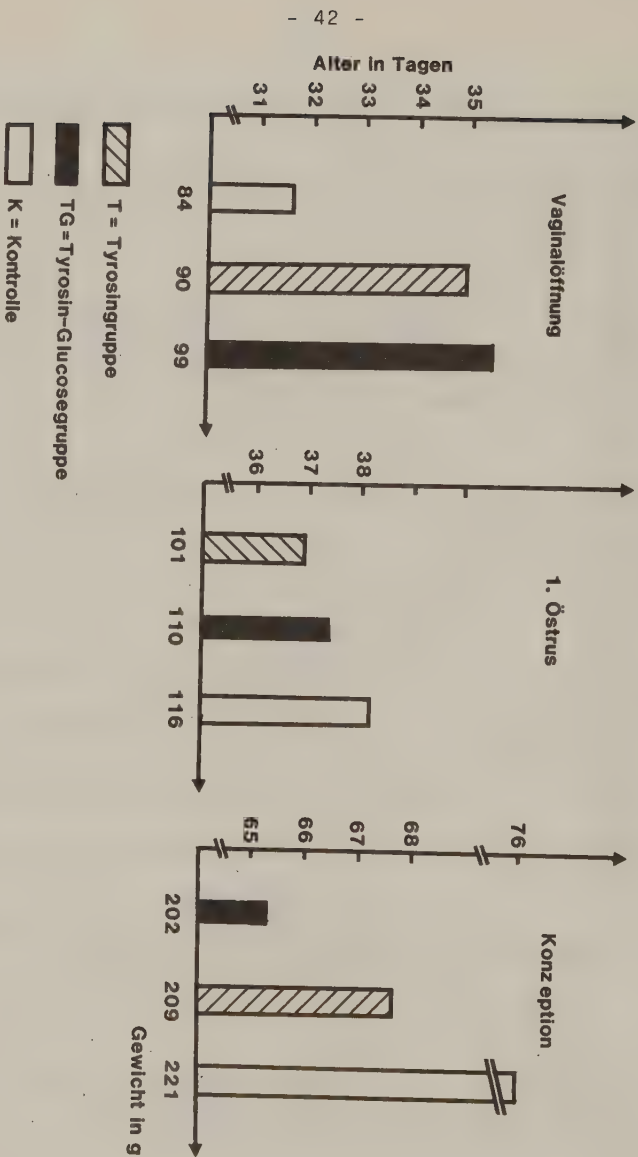


Abbildung VI:

Durchschnittliches Alter und Gewicht in den verschiedenen Versuchsgruppen zum Zeitpunkt der Vaginalöffnung, des ersten Östrus und der Konzeption.

Tabelle 9

	Glucoseaufnahme/kg Körpergewicht zwischen 24. und 44. Lebenstag		Zeitpunkt der Vaginal- öffnung (VÖ) in Tagen		Glucoseaufnahme/kg Körpergewicht zwischen 44. und 74. Lebenstag		Zeitpunkt der Kon- zeption (KO) in Tagen	
	Glucose in g	Abweichung zu $\bar{x}$	VÖ	Abweichung zu $\bar{x}$	Glucose in g	Abweichung zu $\bar{x}$	KO	Abweichung zu $\bar{x}$
TG ₁	136,6	- 8,9	40	+ 4,6	155,0	- 0,2	60	- 5,3
TG ₂	144,6	- 0,9	31	- 4,4	147,5	- 7,7	64	- 1,3
TG ₃	153,6	+ 8,1	31	- 4,4	158,1	+ 2,9	65	- 0,3
TG ₄	148,5	+ 3,0	31	- 4,4	141,7	- 13,5	62	- 3,3
TG ₅	148,9	+ 3,4	37	+ 1,6	155,9	+ 0,7	63	- 2,3
TG ₆	133,3	- 12,2	33	- 2,4	172,2	+ 17,0	81	+ 15,7
TG ₇	135,9	- 9,6	43	+ 7,6	129,4	- 25,8	55	- 10,3
TG ₈	157,6	+ 12,1	35	- 0,4	170,7	+ 15,5	70	+ 4,7
TG ₉	146,9	+ 1,4	38	+ 2,6	165,4	+ 10,2	71	+ 5,7
TG ₁₀	149,4	+ 3,9	35	- 0,4	156,0	+ 0,8	62	- 3,3
$\bar{X}$	145,5 g		35,4 Tage		155,2 g		65,3 Tage	

Tabelle 9:

Beziehung zwischen Glucoseaufnahme und Zeitpunkt der Vaginalöffnung bzw. der Konzeption

Abbildung VII

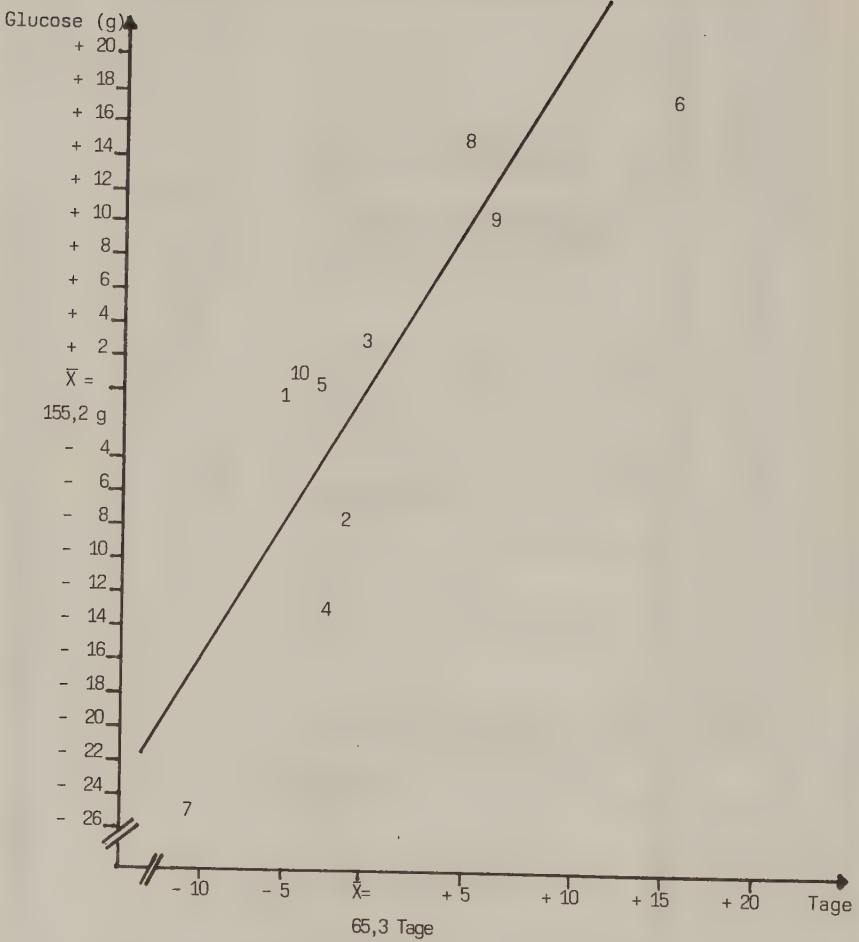


Abbildung VII:

Graphische Darstellung der Beziehung zwischen Glucoseaufnahme und Konzeptionstermin in der Gruppe TG.

Auf der Abszisse ist der Konzeptionstermin in Lebenstagen, auf der Ordinate der Glucoseverbrauch in g/kg KGW zwischen 44. - 74. Tag aufgetragen. Die Zahlen eins bis zehn bezeichnen das jeweilige Rattenpaar.

Die Rattenpaare TG₆ und TG₇ weisen die höchsten Abweichungen zu den entsprechenden Mittelwerten auf. (Vgl. Tab. 9 und Abb. VII)

Der Zusammenhang zwischen Glucoseaufnahme und Konzeptionstermin wird in Abbildung VII graphisch dargestellt.

Das Rattenpaar TG₆ hatte bis zu einem Alter von 74 Tagen 305,5g Glucose pro kg Körpergewicht aufgenommen; das weibliche Tier konzipierte mit einem Alter von 81 Tagen. Das Rattenpaar TG₇ hatte bis zum Tag der Konzeption nach 55 Tagen insgesamt 265,3g Glucose pro kg Körpergewicht aufgenommen.

Abbildung VII und Tabelle 9 verdeutlichen eine positive Beziehung zwischen vermehrter Glucoseaufnahme und verspäteter Konzeption innerhalb der Gruppe TG..

DISKUSSION

Ziel dieser Untersuchung, war es den Einfluß eines erhöhten Angebotes von Tyrosin und Glucose in der Nahrung auf das Reproduktionsgeschehen bei der weiblichen Ratte zu überprüfen.

Es konnte festgestellt werden, daß alle Tiere, die die Tyrosindiät erhielten ca. 10 Tage früher konzipierten und die Wurfgröße durchschnittlich doppelt so hoch lag, als bei den Tieren der Kontrollgruppe. Dies scheint somit eine Bestätigung der Hypothese zu sein, daß durch das erhöhte Angebot der Aminosäure Tyrosin ein das Fruchtbarkeitsgeschehen fördernder Effekt hervorgerufen wird.

Der erwartete negative Effekt von hohen Glucosegaben auf das Reproduktionsgeschehen bei der Ratte konnte nicht beobachtet werden. Die Tiere der Tyrosin-Glucose-Gruppe weisen jedoch bei allen Fruchtbarkeitsparametern eine höhere Schwankungsbreite auf, als die Tiere der Tyrosin-Gruppe. Dieses Phänomen scheint auf ein regelmäßigeres Zyklusgeschehen bei den Tieren, die nur die Tyrosindiät und keine Glucose erhielten hinzuweisen. Auf eine größere Regelmäßigkeit im Zyklus scheint

auch die Tatsache hinzuweisen, daß am Konzeptionstag bei den Tieren der Gruppe T neunmal Spermien im Vaginalabstrich festgestellt wurden, während dies in der Gruppe TG nur fünfmal der Fall war. Da der Abstrich täglich zur gleichen Zeit vorgenommen wurde, läßt dies den Schluß zu, daß der Zeitpunkt der Bedeckung in der Gruppe T mit hoher Regelmäßigkeit vor der Entnahme des Abstrichs erfolgte.

Die Aminosäure Tyrosin scheint auf Insulin nicht so empfindlich zu reagieren, wie die verzweigtkettigen Aminosäuren. Nach der Verabreichung einer proteinfreien, kohlenhydratreichen Diät an fastende Ratten stellten FERNSTROM und FALLER (1978) folgende Veränderungen der Aminosäurenserumspiegel fest:

Leucin: Absinken auf 27%	bezogen auf die Kontrollwerte
Valin: Absinken auf 28%	
Isoleucin: Absinken auf 38%	
Tyrosin: Absinken auf 70%	
Tryptophan: Anstieg auf 180%	

Dies bedeutet, daß die Tyrosinkonzentration im Serum nur um 30% absinkt, während die verzweigtkettigen Aminosäuren um ca. 70% absinken. Daraus resultiert eine leichte Erhöhung des Plasmatyrosinkoeffizienten ($\frac{\text{Tyr}}{\Sigma \text{LNAA}}$), während der Plasmatryptophankoeffizient in

der obigen Versuchsanordnung um mehr als das vierfache ansteigt, von 0,067 auf 0,283 (FERNSTROM und FALLER 1978). Die Autoren konnten ferner einen starken Influx von Tryptophan in das Gehirn feststellen und ebenso einen starken Konzentrationsanstieg dieser Aminosäure im Gehirn. Bei Tyrosin stieg der Influx in das Gehirn vergleichsweise wenig an, jedoch war die Tyrosinkonzentration im Gehirn stärker erhöht, als der Influx dies vermuten ließ. Die Autoren werteten dies als eine möglicherweise erfolgende intracerebrale Synthese von Phenylalanin zu Tyrosin.

MAURON und WURTMAN (1982) verabreichten an fastende Ratten 100 mg Tyrosin pro kg KGW und zusätzlich steigende Mengen Glucose über eine Magensonde. Dabei stellten sie fest, daß die Konzentrationen der verzweigtkettigen Aminosäuren im Plasma mit steigender Glucoseverabreichung, dosisabhängig sanken. Der Tyrosinkoeffizient im Plasma, wie auch die Tyrosinkonzentration im Gehirn stieg bis zu einer verabreichten Glucosemenge von 3 g/kg stetig an. Bei 6 g/kg Glucose stellten die Autoren einen deutlichen Abfall beider Parameter fest. Die Werte lagen zwar noch über den Kontrollwerten, jedoch unter den Werten, die nach alleiniger Gabe von 100 mg Tyrosin pro kg KGW erzielt wurden.

In der hier vorliegenden Arbeit sank die tägliche Tyrosinaufnahme von anfangs ca. 2,2 g/kg auf 1,1 g/kg Körpergewicht. Die durchschnittliche Glucoseaufnahme über das Trinkwasser sank von 7,9 g auf 4,8 g pro kg. Da die Aufnahme täglich und über eine Versuchsdauer von 110 Tagen erfolgte, sind die erzielten Ergebnisse nur bedingt mit den Angaben in der Literatur vergleichbar. Es scheint jedoch so zu sein, daß die Glucoseaufnahme von wenigstens 5 g/kg KGW nicht ausreichend war, um einen maßgeblichen Einfluß auf den, durch die extrem hohe Tyrosinaufnahme erhöhten, Plasma-tyrosinkoeffizienten auszuüben. Da nach PARDRIDGE (1977) der Plasmakoeffizient für den Transport durch die Blut - Hirn - Schranke entscheidend ist, scheint der für den Anstieg des Plasmatryptophankoeffizienten notwendige "Glucose - Schwellenwert" unter den gegebenen Bedingungen nicht erreicht worden zu sein.

Der positive Einfluß von Tyrosin auf das Fruchtbarkeitsgeschehen scheint vor allem in der präovulatorischen Phase von großer Bedeutung zu sein. WETZEL (1985) stellte bei weiblichen Rindern einen Anstieg der Serumtyrosinkonzentration im Proöstrus fest, die nach erfolgter Ovulation wieder absank.

Da nach WURTMAN (1982) durch Vorstufen vor allem die Neurotransmittersynthese der aktivierten, schnellfeuernden Neurone beeinflussbar ist, scheint Tyrosin zur Optimierung der Impulsfrequenz noradrenerger Neurone beizutragen, die ihrerseits diesen Effekt auf die GnRH - Freisetzung weitergeben.

Die Glucosegaben über das Trinkwasser hatten nur insofern einen Einfluß, als die Schwankungsbreite der einzelnen Parameter im Zyklusgeschehen höher war. Die Glucoseaufnahme scheint die Wirkung der extrem hohen Tyrosingaben, in der hier dargestellten Versuchsanordnung, nicht hemmen zu können.

ZUSAMMENFASSUNG

An jungen Ratten wurde die Wirkung von Tyrosin und Glucose auf das Reproduktionsgeschehen untersucht.

Nach Aufnahme der Tyrosindiät zeigten die Tiere gegenüber den Kontrolltieren folgende Unterschiede:

- schnellere Gewichtsentwicklung
- früheres Eintreten in die Pubertät
- frühere Konzeption
- erhöhte Wurfzahlen

Die Tiere der Tyrosin-Glucose-Gruppe wiesen im Vergleich zur Tyrosin-Gruppe lediglich eine höhere Schwankungsbreite um den Mittelwert auf.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß eine tägliche Tyrosinaufnahme von 1 - 2 g/kg Körpergewicht einen fördernden Einfluß auf das Fruchtbarkeitsgeschehen der jungen Ratte ausübt.

Eine maßgebliche Beeinflussung des Reproduktionsgeschehen durch tägliche Glucosegaben von 5 - 8 g/kg Körpergewicht konnte nicht festgestellt werden.

SUMMARY

Examinations about the effect of tyrosine and glucose to the reproduction of the rat

The effect of tyrosine and glucose was examined to the reproduction of young rats.

After the tyrosine diet, the animals showed in comparison with the control group the following differences:

- accelerated body growth
- earlier onset of puberty
- earlier conception
- increased number of descendants

The animals of the tyrosine-glucose-group showed in comparison with the tyrosine-group a higher variety round the average dates.

The results indicate, that a daily tyrosine uptake of 1 - 2 gm/kg exerts a positive effect to the reproduction of the young rat.

It could not be ascertained, that a daily dose of glucose of 5 - 8 gm/kg may influence the reproduction of the rat.

LITERATURVERZEICHNIS

- ABLETT, R.F., M. MACMILLAN, M.J. SOLE, C.B. TOAL und
G.H. ANDERSON (1984): Free tyrosine levels of
rat brain and tissues with sympathetic inner-
vation following administration of L-tyrosine
in the presence and absence of large neutral
amino acids.
J. Nutr. 114: 835-839
- AGHARANYA, C.J., M.Sc., R. ALONSO, M.D., Ph.D. und
R.J. WURTMAN, (1981): Changes in catecholamine
excretion after shortterm tyrosine ingestion
in normally fed human subjects.
Am. J. Clin. Nutr. 34: 82-87
- ALONSO, R., J.C. AGHARANYA und R.J. WURTMAN (1980):
Tyrosine loading enhances catecholamine
excretion by rats.
J. Neural Transmission 49: 31-43
- ALONSO, R., C.J. GIBSON, R.J. WURTMAN, J.C. AGHARANYA
und L. PRIETO (1982): Elevation of urinary
catecholamines and their metabolites following
tyrosine administration in humans.
Biological Psychiatry, Vol.17: 781-790

- ANDERSON, G.H. und J.L. JOHNSTON (1983): Nutrient control of brain neurotransmitter synthesis and function.
Can. J. Physiol. Pharmacol. 61: 271-281
- BARRACLOUGH, C.A. und Ph.M. WISE (1982): The role of catecholamines in the regulation of pituitary luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone secretion..
Endocrine Reviews, Vol.3: 91-119
- BENNET, J.P. und B.H. VICKERY (1970): Rats and mice.
In: E.S.E. Hafez: Reproduction and breeding techniques for laboratory animals.
Lea & Febiger, Philadelphia
- CARLSSON, A. und M. LINDQVIST (1978): Dependence of 5-HT and catecholamine synthesis on concentrations of precursor amino acids in rat brain.
Nauyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 303: 157-164
- CHAPPEL, C.S., A. ULLOA-AQUIRRE und J.A. RAMALEY (1983): Sexual maturation in female rats: Time-related changes in the isoelectric focusing pattern of anterior pituitary follicle-stimulating hormone.
Biology of Reproduction 28: 196-205

- FERNSTROM, J.D. und R.J. WURTMAN (1977): Brain monoamines and reproductive function. International Review of Physiology Reproductive Physiology II, Vol. 13: 23-55
- FERNSTROM, J.D. und D.V. FALLER (1978): Neutral amino acids in the brain: Changes in response to food ingestion. Journal of Neurochemistry, Vol. 30: 1531-1538
- FERNSTROM, J.D., R.J. WURTMAN, B. HAMMARSTROM-WIKLUND, W.M. RAND, H.N. MUNRO und C.S. DAVIDSON (1979): Diurnal variations in plasma concentrations of tryptophan, tyrosine, and other neutral amino acids: effect of dietary protein intake. Am. J. Clin. Nutr. 32: 1912-1922
- GELENBERG, A.J., J.D. WOJCIK, C.J. GIBSON und R.J. WURTMAN (1983): Tyrosine for depression. J. Psychiat. Res., Vol. 17: 175-180
- GIBSON, C.J. und R.J. WURTMAN (1977): Physiological control of brain catechol synthesis by brain tyrosine concentration. Biochemical Pharmacology, Vol. 26: 1137-1142

- GIBSON, C.J. und R.J. WURTMAN (1978): Physiological control of brain norepinephrine synthesis by brain tyrosine concentration.
Life Sciences, Vol. 22: 1399-1406
- GLAESER, B.S., E. MELAMED, J.H. GROWDON und R.J. WURTMAN (1979): Elevation of plasma tyrosine after a single dose of L-tyrosine.
Life Sciences, Vol. 25: 265-272
- GROWDON, J.H. (1979): Neurotransmitter precursors in the diet: Their use in the treatment of brain diseases.
In: WURTMAN, R.J. und J.J. WURTMAN (eds.),
Nutrition and the brain, Vol. 3: 117-181
Raven Press, New York
- HUANG, H.H., S. MARSHALL und J. MEITES (1976):
Induction of estrous cycles in old non-cyclic rats by progesteron, ACTH, ether stress or L-dopa.
Neuroendocrinology 20: 21-34
- IVERSEN, L.L. (1985): Die Chemie der Signalübertragung im Gehirn.
In: Spektrum der Wissenschaft, 21-32
Gehirn und Nervensystem, Heidelberg, 6. Aufl.

KALRA, P.S., S.P. KALRA, L. KRULICH, C.P. FAWCETT und
S.M. McCANN (1972): Involvement of Norepinephrine
in transmission of the stimulatory influence of
progesterone on gonadotropin release.
Endocrinology 90: 1168-1176

KALRA, S.P. (1985): Catecholamine involvement in
preovulatory LH release: Reassessment of the
role of epinephrine.
Neuroendocrinology 40: 139-144

KARLSON, P. (1980): Hormone
In: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 347-350
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 11. Aufl.

LOVENBERG, W. und S.J. VICTOR (1974): Regulation of
tryptophan and tyrosine hydroxylase.
Life Sciences, Vol. 14: 2337-2353

MAURON, C. und R.J. WURTMAN (1982): Co-administering
tyrosine with glucose potentiates its effect
on brain tyrosine levels.
J. Neural Transmission 55: 317-321

- MELAMED, E., B. GLAESER, J.H. GROWDON und R.J. WURTMAN
(1980): Plasma tyrosine in normal humans: Effects
of tyrosine and protein-containing meals.
J. Neural Transmission 47: 299-306
- MEYERSON, B.J. und C.H. SAWYER (1968):
Monoamines and ovulation in the rat.
Endocrinology 83: 170-176
- MORRE, M.C., F. HEFTI und R.J. WURTMAN (1980):
Regional tyrosine levels in rat brain after
tyrosine administration.
J. Neural Transmission 49: 45-50
- MORRE, M.C. und R.J. WURTMAN (1981): Characteristics
of synaptosomal tyrosine uptake in various
brain regions: Effect of other amino acids.
Life Sciences, Vol. 28: 65-75
- NAGATSU, T., M. LEVITT und S. UDENFRIEND (1964):
Tyrosine hydroxylase: The initial step of
norepinephrine biosynthesis.
J. Biol. Chem. 239: 2910-2917
- NOWAK, F.V. und R.S. SWERDLOFF (1985): Gonadotropin-
releasing hormone release by superfused hypo-
thalami in response to norepinephrine.
Biology of Reproduction 33: 790-796

- PARDRIDGE, W.M. (1977): Regulation of amino acid availability to the brain.
In: WURTMAN, R.J. und J.J. WURTMAN (eds.),
Nutrition and the brain, Vol. 1: 141-204
Raven Press, New York
- MEITES, J. (1984): Comments on review by Dr. Richard F. Walker: Relative roles of noradrenergic and serotonergic systems.
Neurobiology of Aging, Vol. 5: 140-141
- SCHEUERMANN, R. (1984): Zur Bedeutung der Aminosäure Tyrosin im Reproduktionsgeschehen der Ratte.
Diss. med. vet., München
- SPRING, B., O. MALLER, J. WURTMAN, L. DIGMAN und L. COZOLINO (1983): Effects of protein and carbohydrate meals on mood and performance: interactions with sex and age.
J. Psychiat. Res., Vol. 17: 155-167
- SVED, A.F., J.D. FERNSTROM und R.J. WURTMAN (1979): Tyrosine administration reduces blood pressure and enhances brain norepinephrine release in spontaneously hypertensive rats.
Proc. Nat. Acad. Sci. 76: 3511-3514

SVED, A.F., J.D. FERNSTROM und R.J. WURTMAN (1979):

Tyrosine administration decreases serum prolactin levels in chronically reserpinized rats.

Life Sciences, Vol. 25: 1293- 1300

SWANSON, H.H. und N.E. VAN DE POLL (1983): Effects of an isolated or enriched environment after handling on sexual maturation and behaviour in male and female rats.

J. Reprod. Fert. 69: 165-171

TERASAWA, E., W.E. BRIDSON, J.W. DAVENPORT und R.W. GOY (1975): Role of brain monoamines in release of gonadotropin before proestrus in the cyclic rat.

Neuroendocrinology 18: 345-358

WALKER, R.F. (1984): Impact of age-related changes in serotonin and norepinephrine metabolism on reproductive function in female rats: An analytical review.

Neurobiology of Aging, Vol. 5: 121-139

WEINER, R.I. und W.F. GANONG (1978): Role of Brain monoamines and histamine in regulation of anterior pituitary secretion.

Physiological Review, Vol. 58: 905-975

- WETZEL, G. (1985): Der Einfluß der Aminosäure Tyrosin
auf das Fruchtbarkeitsgeschehen beim Rind.
Diss. med. vet., München
- WISE, Ph.M. (1984): Comments on the role of monoamines
particularly serotonin and aging.
Neurobiology of Aging, Vol. 5: 142-143
- WURTMAN, R.J., F. LARIN, S. MOSTAFAPOUR und
J.D. FERNSTROM (1974): Brain catechol synthesis:
Control by brain tyrosine concentrations.
Science 185: 183-184
- WURTMAN, R.J., F. HEFTI und E. MELAMED (1981): Precursor
control of neurotransmitter synthesis.
Pharmacological Review, Vol. 32: 315-335
- WURTMAN, R.J. (1982): Nährstoffe die Gehirnfunktionen
fördern.
Aus: Scientific American, 4/82,
In: Spektrum der Wissenschaft 6/82, 88-101
- WURTMAN, J.J. und R.J. WURTMAN (1983): Studies on the
appetite for carbohydrates in rats and humans.
J. Psychiat. Res., Vol. 17: 213-221

Herrn Prof. Dr. M. Rüsse gilt mein herzlicher Dank für die Überlassung des Themas und seine jederzeit gewährte freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Ebenso danke ich allen Mitarbeitern der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik, insbesondere Herrn Dr. J. Hammerl für die gewährte Hilfe und Beratung bei der Versuchsdurchführung.

LEBENS LAUF

Am 29. August 1960 wurde ich, Gabriele Christa Münz als erstes Kind des Kirchentechnikers Herrmann Leonhard Münz und seiner Ehefrau Herta, geb. Werschall in Neustadt/Aisch geboren.

Von 1966 bis 1971 besuchte ich die Verbandsschule Sugenheim und wechselte dann auf das Gymnasium Scheinfeld über, das ich bis 1972 besuchte.

Von 1972 bis 1976 besuchte ich das Gymnasium in Neuendettelsau. 1976 trat ich auf das Johann-Sebastian-Bach-Gymnasium in Windsbach über, an dem ich 1980 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1980/81 begann ich mit dem Studium der Tiermedizin an der Ludwigs-Maximilians-Universität München, das ich im November 1985 mit dem Staatsexamen abschloß. Meine Approbation als Tierärztin erhielt ich im Februar 1986.

